



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé : doses et volumes cibles de la radiothérapie avec modulation d'intensité

Advances in the management of cervical lymphadenopathies of unknown primary with intensity modulated radiotherapy: Doses and target volumes

I. Troussier^a, G. Klausner^b, E. Blais^b, P. Giraud^b, L. Lahmi^b, C. Pflumio^c, J.-C. Faivre^d,
L. Geoffrois^c, E. Babin^e, S. Morinière^f, P. Maingon^b, J. Thariat^{g,*,h}

^a Radio-oncologie, hôpitaux universitaires de Genève, Avenue de la Roseraie 53 CH-1205 Genève

^b Radiothérapie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^c Oncologie médicale, centre Alexis-Vautrin, 6, avenue de Bourgogne, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex, France

^d Radiothérapie, centre Alexis-Vautrin, 6, avenue de Bourgogne, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex, France

^e Carcinologie cervicofaciale, CHRU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

^f Carcinologie cervicofaciale, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnelé, 37000 Tours, France

^g Département de radiothérapie/Archade, centre François-Baclesse, 3, avenue General-Harris, 14000 Caen, France

^h Université Unicaen, 14000 Caen, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 18 septembre 2017

Accepté le 24 octobre 2017

Mots clés :

Métastases ganglionnaires cervicales

Primitif inconnu

Carcinome épidermoïde

Évidement ganglionnaire du cou

Chimiothérapie

Radiothérapie

RCMI

RÉSUMÉ

La définition des volumes cibles ganglionnaires et/ou muqueux est actuellement non consensuelle dans le contexte d'adénopathies sans cancer primitif retrouvé. À l'extrême, les volumes sont, soit extensifs bilatéraux pan-muqueux, soit unilatéraux sélectifs et incluant ou pas la muqueuse oropharyngée seule. Cette revue expose les recommandations actuelles à la lumière des modifications de la classification TNM, du statut tumoral lié au papillomavirus humain et des avancées thérapeutiques. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature avec les mots clés : *lymphadenopathy, head and neck, unknown primary, et radiation therapy*. Il n'existe pas d'étude comparative directe entre irradiation ganglionnaire uni- ou bilatérale ni pan-muqueuse, muqueuse sélective ou non muqueuse. Les taux d'échec ganglionnaire controlatéral varient entre 0 et 6 % après irradiation unilatérale et 0 et 31 % après irradiation bilatérale. L'émergence d'un cancer primitif muqueux est très variable, entre 0 et 19,2 % selon les études. La présentation histoclinique initiale et le statut tumoral lié au papillomavirus humain sont très importants dans la sélection des volumes cibles muqueux. Une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est recommandée pour limiter la toxicité. Les traitements systémiques ont les mêmes indications que les cancers de la tête et du cou de site primitif identifié. Les échecs ne semblent pas plus fréquents en cas d'irradiation unilatérale ganglionnaire, mais des études comparatives sont nécessaires. Le statut tumoral lié au papillomavirus humain est à rechercher et intégrer dans la stratégie thérapeutique et les changements de pratiques induits par la nouvelle classification TNM devront être évalués.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The definition of nodal and/or mucosal target volumes for radiation therapy for lymphadenopathies of unknown primary is controversial. Target volumes may include all nodal areas bilaterally and be pan-mucosal or unilateral, selective, including the sole oropharyngeal mucosa. This review presents current recommendations in light of changes in the TNM classification, Human papillomavirus status and therapeutic advances. We conducted a systematic review of the literature with the following keywords:

Keywords:

Cervical lymph node metastases

Neoplasms

Unknown primary

Carcinoma squamous cell

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jthariat@gmail.com (J. Thariat).

<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.10.008>

1278-3218/© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Troussier I, et al. Évolutions dans la prise en charge des métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé : doses et volumes cibles de la radiothérapie avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.10.008>

Neck dissection
Antineoplastic agent
Radiotherapy

lymphadenopathy; head and neck; unknown primary and radiation therapy. There are no direct comparative studies between unilateral or bilateral nodal irradiation or pan-mucosal and selective mucosal irradiation. Contralateral lymph node failure rates range from 0 to 6% after unilateral nodal irradiation and 0 and 31% after bilateral irradiation. Occurrence of a mucosal primary varies between 0 and 19.2%. Initial clinical presentation and Human papillomavirus status are critical to define mucosal target volumes. Intensity-modulated radiotherapy is recommended (rather than three-dimensional irradiation) to avoid toxicities. Systemic treatments have similar indications as for identified primary head and neck cancers. Failures do not appear superior in case of unilateral nodal irradiation but comparative studies are warranted due to major biases hampering direct comparisons. Human papillomavirus status should be incorporated into the therapeutic strategy and practice-changing TNM staging changes will need to be evaluated.

© 2018 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé correspondent majoritairement à des carcinomes épidermoïdes ou à des carcinomes indifférenciés [1,2], et représentent 3 % des cancers de la tête et du cou. Les stades de la huitième classification de l'Union internationale contre le cancer (UICC) TNM, éditée en 2016, prennent en compte des changements épidémiologiques tels que le statut tumoral lié au papillomavirus humain oncogénique et des changements histopronostiques avec, désormais, une distinction la prise en compte d'une rupture ganglionnaire extracapsulaire. Ces modifications ont des implications thérapeutiques en termes de d'intensité de dose et de volumes cibles de la (chimio)radiothérapie. Dans ce contexte, les métastases ganglionnaires cervicales sans cancer primitif retrouvé posent le problème de la prise en charge thérapeutique. En particulier, les modalités et volumes d'irradiation ganglionnaire et muqueuse ne sont pas actuellement consensuelles et les évolutions réalisées ces dernières années pour les cancers liés papillomavirus humain (HPV) concernent également les adénopathies cervicales sans cancer primitif retrouvé. En revanche, une fois les volumes cibles définis, la description anatomoscanographique en coupes axiales de Grégoire et al. est un outil adapté pour la radiothérapie des adénopathies sans porte d'entrée retrouvée [3–5].

La présente revue de la littérature discute des modalités d'irradiation adjuvante ou exclusive locorégionale. Les traitements systémiques associés, la séquence thérapeutique, les doses et les volumes cibles de la radiothérapie.

2. Modalités d'irradiation

Une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est désormais la technique de référence d'irradiation des néoplasies de la région cervicofaciale. Si l'efficacité d'une radiothérapie conformationnelle en trois dimensions et celle d'une RCMI sont similaires [6,7], cette dernière apporte un bénéfice clinique net en diminuant significativement la toxicité tardive [8]. En effet, la RCMI permet une meilleure épargne fonctionnelle des organes à risque tels que les grandes parotides, notamment la glande parotide controlatérale, les glandes sous-maxillaires, les muscles constricteurs du pharynx ou le larynx, la cavité buccale, l'oreille interne, moyenne et les articulations temporomandibulaires [7]. Ce bénéfice se traduit par l'amélioration de la qualité de vie des patients avec une diminution des effets secondaires attendus à moyen et long termes telles que xérostomie, dysphagie et dysphonie [9].

La scanographie de simulation comporte une injection de produit de contraste iodé en l'absence de contre-indication afin de mieux visualiser les vaisseaux jugulaires, les volumes cibles et les organes à risque nécessaires à la délimitation. Un recalage et une

fusion avec la scanographie dosimétrique des imageries préopératoires (TEP-scanographie au 18-FDG et IRM) sont aussi utiles à la délimitation [7].

3. Radiothérapie et/ou radiothérapie associée à une chimiothérapie postopératoire

Une radiothérapie adjuvante est proposée selon les résultats d'anatomopathologie définitifs du curage ganglionnaire. Celle-ci doit être réalisée de six à huit semaines après l'opération. Le stade N avec le nombre de ganglions envahis, la taille des ganglions pathologiques, la présence de rupture capsulaire, la présence d'embolies vasculaires, les engainements périnerveux, l'infection par le papillomavirus humain et le virus d'Epstein Barr (EBV) sont des éléments décisionnels pour la suite de la prise en charge. Une radiothérapie sera associée à une chimiothérapie de potentialisation en cas d'embolies vasculaires, de rupture capsulaire et d'un stade ganglionnaire avancé T0N2b, N2c ou T0N3. Une technique de RCMI est alors à privilégier [7,10,11].

4. Doses et volumes cibles en radiothérapie postopératoire

La dose totale est de 60 à 66 Gy (2 Gy par fraction), une fraction par jour, 5 jours par semaine sur 6 à 6,5 semaines dans les volumes cibles prévisionnels à haut risque (berges atteintes ou marges insuffisantes ou territoires initiaux des adénopathies en rupture capsulaire). Le volume ganglionnaire prévisionnel à bas risque et l'oropharynx homolatéral sont traités à une dose totale de 50 à 54 Gy en fractionnement classique selon un protocole séquentiel ou plus classiquement avec un *boost* intégré avec une dose par fraction d'au moins 1,6 Gy. Les niveaux ganglionnaires controlatéraux non atteints II, III et IV sont, soit non traités, soit considérés à bas risque et traités à la dose totale de 50 à 54 Gy (Fig. 1). Les niveaux adjacents à ceux atteints et intermédiaires entre les niveaux à bas risque et ceux à haut risque peuvent être traités à un niveau de dose intermédiaire, de l'ordre de 59 à 63 Gy. Cette irradiation comportant plusieurs niveaux de risque traités simultanément peut être réalisée en mode séquentiel, auquel cas seuls les niveaux de risque élevés sont encore irradiés dans les deux dernières semaines d'irradiation. Plus classiquement actuellement, la dose est délivrée selon une technique de RCMI en complément de dose simultanée intégré dit *boost* intégré (simultaneous integrated boost, SIB) avec 33 fractions de 2 Gy dans les volumes cibles à haut risque et 33 fractions de 1,6 Gy dans les volumes à bas risque selon les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN *Guidelines: Occult primary*). Un complément de dose peut être délivré jusqu' à une dose de l'ordre de 70 Gy en cas de reliquat ganglionnaire R2 ou d'adénopathie en place selon le même raisonnement.

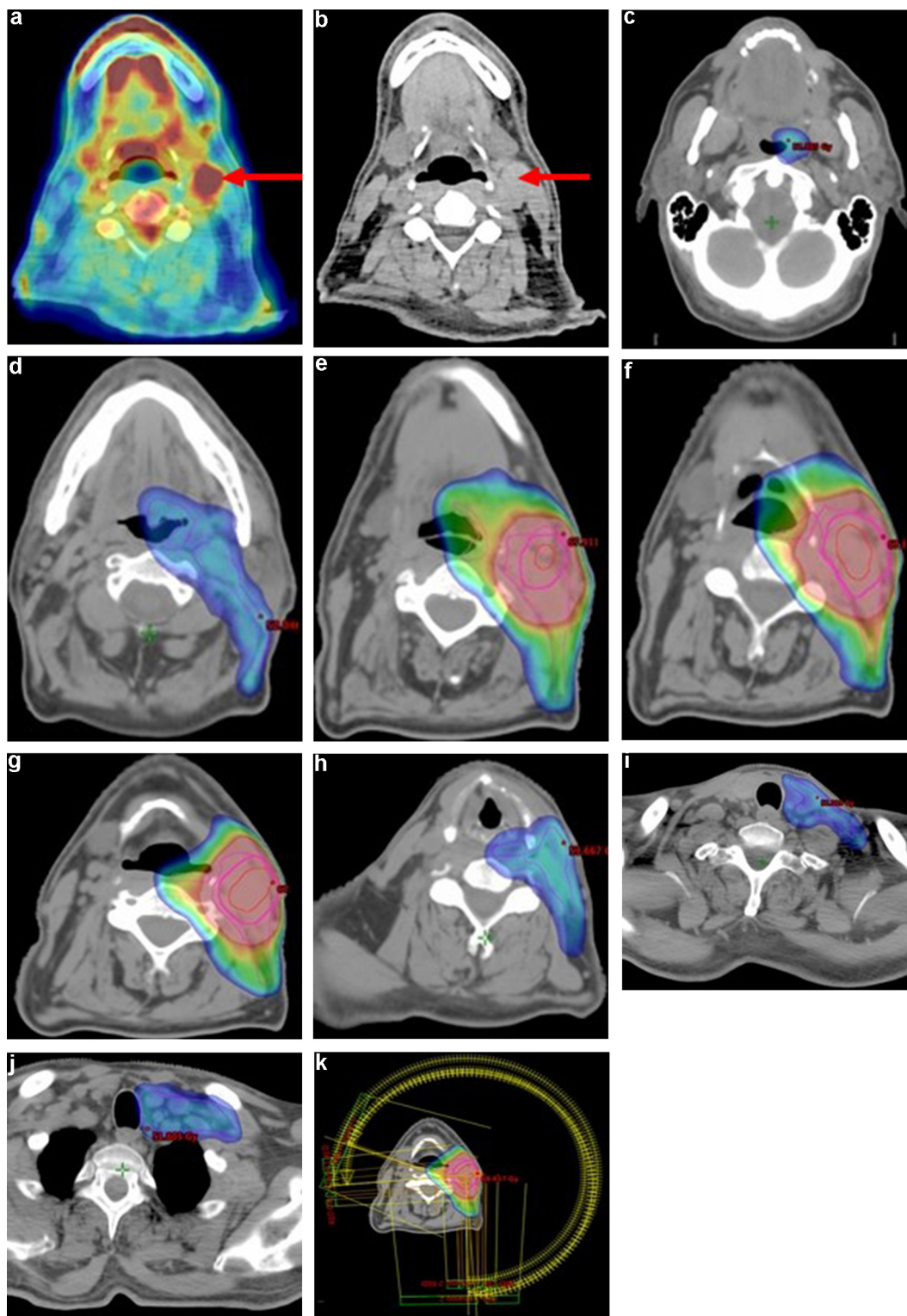


Fig. 1. Radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou ; a, b : coupes préopératoires montrant la localisation initiale en niveau II d'une adénopathie de 3,5 cm en (flèche rouge) ; a : tomographie par émission de positons (TEP) ; b : scanographie ; c-k : exemples de coupes axiales postopératoires de scanographie dosimétrique d'un patient TON2a en rupture capsulaire, gradient de dose entre 47,5 Gy (95 % de 50 Gy) et 62,7 (95 % de 66 Gy), volume tumoral macroscopique préopératoire délimité en rouge, volume cible anatomoclinique 66 et 50 Gy délimité en rose.

5. Radiothérapie et chimioradiothérapie exclusive

Comme cela est souvent réalisé aux États-Unis (et exceptionnellement en France) des prélèvements peuvent être faits par cytoponction à l'aiguille fine échoguidée et analysés pour l'anatomopathologie et les statuts de l'HPV et de l'EBV; il est ainsi

possible de proposer une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante sans recours à la chirurgie. Une RCMI est alors à privilégier [7,10,11]. Balaker et al. ont réalisé une revue rétrospective des données extraites de 18 études portant sur 1726 patients pris en charge, soit par chirurgie première suivie de radiothérapie ou chimioradiothérapie postopératoire (en cas de rupture

capsulaire), soit par radiothérapie et chimiothérapie exclusives [12]. Le taux de survie à cinq ans pour l'ensemble des patients était de 48,6 %, le stade TNM ganglionnaire était un facteur pronostique indépendant majeur. En revanche, aucune différence de survie globale n'a été statistiquement démontrée entre les populations de patients en fonction du type de traitement. Le taux de survie globale à cinq ans des patients traités par chirurgie première suivie de radiothérapie ou de chimioradiothérapie était de 52,4 % tandis que celui des patients pris en charge par radiothérapie ou chimioradiothérapie première était de 46,6 % ($p = 0,55$).

6. Doses et volumes cibles

La dose totale en radiothérapie ou chimioradiothérapie exclusive est de 70 Gy (2 Gy par fraction), une fraction par jour du lundi au vendredi sur sept semaines dans les volumes cibles anatomocliniques à haut risque (volume tumoral macroscopique avec une marge de 5 à 10 mm selon l'imagerie, volume tumoral macroscopique avec une marge de 10 mm de muscle sain si l'adénopathie est proche ou au contact de celui-ci). Le volume anatomoclinique à risque intermédiaire correspond au niveau ganglionnaire de l'adénopathie et les niveaux voisins sur 3 cm environ. Celui-ci est optionnel, avec une prescription de dose de 59 à 63 Gy. Le volume anatomoclinique à bas risque comprend l'oropharynx et hypopharynx homolatéraux ou en totalité et les niveaux ganglionnaires adjacents à ceux atteints (II, III, IV avec ou sans Ib et V) et plus ou moins ceux controlatéraux (II, III avec ou sans IV) selon le contexte clinique avec une dose de prescription de 50 à 54 Gy en fractionnement classique.

En complément de dose simultané intégré sur sept semaines, il est par exemple délivré 35 fractions de 2 Gy dans les volumes cibles à haut risque, 35 fractions de 1,8 Gy dans les volumes à risque intermédiaire et 35 fractions de 1,6 Gy dans les volumes à bas risque selon les recommandations du NCCN (NCCN *Guidelines: occult primary*) [13].

Dans ce même contexte d'adénopathies non résécables, une chimiothérapie d'induction de type taxane, cisplatine, fluoro-uracile peut être proposée. Dans les cas d'envahissement ganglionnaire massif de stade N3 non résécable ou de maladie agressive d'évolution rapide pour permettre une réduction de la taille des lésions avant la chimioradiothérapie. Historiquement introduite pour améliorer la préservation laryngée, le bénéfice en termes de survie globale ou de survie sans récurrence de cette chimiothérapie d'induction n'a pas été démontré prospectivement dans cette situation clinique [14,15]. Il existe cependant dans l'essai 2007–02, un bénéfice de survie sans métastase [16]. Une étude ancillaire en fonction du statut tumoral lié au papillomavirus humain est en cours dans l'essai du Groupe d'oncologie radiothérapie tête et cou (Gortec) 2007–02. Il peut, en effet, exister une chimiosensibilité différente liée plus ou moins directement à l'infection par l'HPV, avec des réponses plus favorables à la chimiothérapie [17]. Lorsqu'une induction est discutée et que la probabilité de résécabilité secondaire est faible, il est important d'anticiper la toxicité de cette chimiothérapie d'induction, qui compromet dans 50 % des cas la réalisation d'une chimioradiothérapie optimale [18,19].

7. Traitements systémiques associés à la radiothérapie postopératoire ou exclusive

La chimiothérapie concomitante de référence, appelée « schéma de Al Sarraf », est associée à la radiothérapie exclusive ou adjuvante [20]. Elle comporte du cisplatine, 100 mg/m² en trois cycles à trois semaines d'intervalle en absence de contre-indication rénale otologique et générale.

En cas de contre-indication rénale au cisplatine, une chimiothérapie par l'association de carboplatine (70 mg/m²) et de 5-fluorouracile (600 mg/m²) (j1 à j4 en perfusion continue), intraveineuse, j1, j22 et j43, appelée « schéma Arcoro », peut être proposée en première alternative pour des patients en bon état général avec un indice de performance de 0 à 1 et sans toxicité otologique [21]. Une chimiothérapie par carboplatine avec une aire sous la courbe (AUC) de 5 a été proposée comme une autre alternative, mais le niveau de preuve est faible, en cas d'adénopathie(s) en place [22]. Elle n'est pas à recommander en situation adjuvante, compte tenu de sa non-supériorité par rapport à une irradiation exclusive [22]. Quant à l'administration hebdomadaire de cisplatine, sur la base des données de phase III de l'American Society of Medical Oncology (ASCO) de 2017 (malgré des limites méthodologiques dans ces deux essais liées au schémas de cisplatine comparés non standard), il n'y pas d'élément de preuve de l'utiliser en remplacement d'une cure toutes les trois semaines, ni en termes de toxicité, ni en termes de contrôle locorégional [23].

Finalement, en cas d'hypoacousie, ou d'insuffisance rénale chez un patient avec un indice de performance de 2, une thérapie moléculaire ciblée telle que l'administration de cétuximab par voie intraveineuse (dose de charge 400 mg/m², puis 250 mg/m² par semaine) peut être une option en cas de chimioradiothérapie exclusive ou de reliquat ganglionnaire macroscopique après curage [24]. Il est à noter que le schéma Arcoro peut être jugé contraignant en termes de jours d'hospitalisation. Dans ce contexte, un traitement par cétuximab est également une alternative possible. En revanche, l'utilisation du cétuximab en situation postopératoire sans reliquat macroscopique n'est actuellement pas validée selon le NCCN (NCCN *Guidelines: Occult primary 02.2017*).

8. Volumes cibles ganglionnaires cervicaux unilatéraux ou bilatéraux

Cette question nécessite d'évaluer la probabilité de rechute ganglionnaire controlatérale en cas d'irradiation unilatérale ou à l'inverse d'évaluer la morbidité d'une irradiation bilatérale.

Dans la plupart des séries rétrospectives impliquant une radiothérapie cervicale sans cancer primitif retrouvé, adjuvante ou exclusive, une minorité de patients a reçu une radiothérapie dans des volumes cibles unilatéraux en comparaison à la large majorité traitée dans des volumes cibles bilatéraux. Les niveaux ganglionnaires traités sont généralement les régions II, III et IV. Les niveaux adjacents aux niveaux ganglionnaires atteints sont traités à dose prophylactique. Les niveaux Ib et V peuvent être épargnés ou inclus dans le volume cible en fonction de la localisation du ou des ganglions envahis. En revanche, l'espace rétrostyloïdien ipsilatéral et les ganglions rétropharyngiens, récemment qualifiés de niveau VII, ne sont pas inclus dans les volumes cibles excepté, sauf si un site primitif occulte est suspecté dans le cavum ou la paroi pharyngée postérieure ou latérale ou si le ganglion pathologique est à proximité. Plusieurs études rétrospectives avec une radiothérapie cervicale unilatérale ont montré que la récurrence ganglionnaire cervicale controlatérale était rare, estimée à 2 à 10 % des cas (Tableau 1). Les études avec l'irradiation cervicale bilatérale ont retrouvé des taux de rechute cervicale controlatérale estimés à 2 à 5 % (Tableau 2). Aucune étude prospective randomisée n'a pu comparer les deux stratégies thérapeutiques, sauf une arrêtée précocement par défaut d'inclusions [1,25–30].

En l'absence d'étude comparative directe et de biais liés à la sélection des populations, il paraît difficile de privilégier une stratégie uni- ou bilatérale en particulier. Néanmoins, compte tenu de la toxicité des irradiations attendues et de chiffres d'émergence ganglionnaire controlatérale de même ordre (Tableaux 1 et 2) ; une stratégie unilatérale semble pouvoir être proposée sous réserve

Tableau 1

Résultats carcinologiques après une radiothérapie ganglionnaire cervicale unilatérale des adénopathies cervicales de type carcinomes épidermoïde ou indifférencié de cancer primitif inconnu.

Étude	Radiothérapie ganglionnaire cervicale unilatérale	Années	Chimioradiothérapie (%)	Curage ganglionnaire cervical (%)	Radiothérapie ganglionnaire cervicale bilatérale exclusive (%)	Émergence tumorale muqueuse (%)		Récidive ganglionnaire cervicale homolatérale (%)	Récidive ganglionnaire cervicale controlatérale (%)	Survie à 5 ans (%)
						Oropharynx	Autres			
Weir et al. [30]	85/144	1970–1986	0	0	100	7		46	3	40
Reddy et Marks [25]	16/52	1974–1989	0	60	40	44		19	44	47
Grau et al. [1]	26/352	1975–1995	0	15	85	4	8	Rechute locorégionale, 31	4	22
Sinnathamby et al. [28]	48/63	1983–1992	0	39	61	6	6	29	4	–
Fakhrian et al. [52]	17/65	1988–2009	0	65	35	24		0	6	44
Perkins et al. [26]	21/46	1989–2008	22	100	0	0	10	0	5	75
Ligey et al. [53]	59/95	1990–2007	37/95	79/95	–	2	5	12	10	22
Hosni et al. [54]	15/61	2005–2013	36	58	42	7	0	0	0	–
Janssen et al. [64]	15/28	2006–2012	71	73	17	0	0	0	0	76 ^a

^a Survie globale à 3 ans.

Tableau 2

Résultats carcinologiques après la radiothérapie ganglionnaire cervicale bilatérale d'adénopathies cervicales de type carcinome épidermoïde ou indifférencié, de cancer primitif inconnu.

Étude	Radiothérapie ganglionnaire cervicale bilatérale	Années	Chimioradiothérapie (%)	Curage ganglionnaire cervical (%)	Radiothérapie ganglionnaire cervicale bilatérale exclusive (%)	Émergence tumorale muqueuse (%)		Récidive ganglionnaire cervical homolatéral	Récidive ganglionnaire cervical controlatéral	Survie à 5 ans (%)
						Oropharynx	Autres			
Wallace et al. [36]	179	1964–2006	5	61	39	8		Rechute locorégionale, 19		52
Colletier et al. [33]	136	1968–1992	0	71	28	10	8	1		74
Weir et al. [30]	59/144	1970–1986	0	0	100	2		–	–	50
Reddy et Marks [25]	36/52	1974–1989	0	63	37	19		31	14	53
Grau et al. [1]	224/352	1975–1995	0	9	61	3	5	Rechute locorégionale, 48	2	34
Medini et al. [65]	24	1976–1992	–	–	–	4	4	Rechute locorégionale, 8		–
Fakhrian et al. [52]	48/65	1988–2009	40 %	83	17	8	4	Rechute locorégionale, 17		49
Perkins et al. [26]	25/46	1989–2008	28	76	24	4	0	0	0	75
Ligey et al. [53]	36/95	1990–2007	37/95	79/95	–	0	2	19	0	23
Keller et al. [55]	35	1990–2010	11	89	11	3	0	0	0	77
Demiroz et al. [61]	41	1994–2009	61	54	46	5	0	6	0	85 ^c
Cuaron et al. [34]	85	1995–2012	49	66	34	0	1	8	5	75
Frank et al. [31]	52	1998–2005	12	83	17	2	0	4	2	89
Mourad et al. [37]	68	1998–2010	56	44	56	0	2	3	0	100 ^b
Klem et al. [56]	21	2000–2005	67	62	38	0	0	14	0	85 ^a
Chen et al. [32]	60	2001–2009	53	70	30	0	3	5	2	89 ^a
Shoushtari et al. [63]	27	2002–2008	44	74	26	0	0	Rechute locorégionale, 11		71
Madani et al. [6]	23	2003–2006	13	83	17	0	0	4	0	75 ^a
Sher et al. [35]	24	2004–2009	100	25	75	0	0	0	0	92 ^a
Villeneuve et al. [63]	25	2005–2008	72	8	92	0	0	0	0	100 ^b
Hosni et al. [54]	15/61	2005–2013		42	58	0	0	Rechute locorégionale, 33		–
Janssen et al. [64]	13/28	2006–2012	71	69	31	0	0	0	0	76 ^b
Richard et al. [62]	36	2007–2012	42	92	8	3	0	6	0	81 ^a

^a Survie globale à 2 ans.^b Survie globale à 3 ans.^c Survie globale à 4 ans.

Tableau 3
Résurgence à 5 ans de la maladie traitée lors de la surveillance de patients atteints de cancer de la tête et du cou classé T0 N+M0.

Étude	Années	Nombre	HPV + (%)	Émergence de cancer primitif (%)	Oropharynx (%)	Hypopharynx (%)	Nasopharynx (%)	Cavité buccale (%)	Larynx (%)
Wallace et al. [36]	1964–2006	179	–	7,3	0	0	0,5	5	1,8
Colletier et al. [33]	1968–1992	136	–	10,3	1,5	2,2	1,5	4,4	0,7
Weir et al. [30]	1970–1986	144	–	4,8	2	0,7	0,7	0	1,4
Reddy et Marks [25]	1974–1989	52	–	19,2	11,5	0	5,8	1,9	0
Grau et al. [1]	1975–1995	277	–	9,6	5	1,1	0,7	1,4	1,4
Medini et al. [65]	1976–1992	24	–	8,4	4,2	0	4,2	0	0
Sinnathamby et al. [28]	1983–1992	69	–		13	2,9	2,9	2,9	4,3
Mistry et al. [57]	1989–1994	89	–	12,2	6,7	2,2	0	1,1	2,2
Fakhrian et al. [52]	1988–2009	65	–	9,1	6,1	1,5	0	1,5	0
Perkins et al. [26]	1989–2008	46	47	6,3	2,2	2,2	0	0	2,2
Ligey et al. [53]	1990–2007	95	–	9,5	3,2	3,2	1	2,1	0
Keller et al. [55]	1990–2010	35	74		3	3	0	0	0
Demiroz et al. [61]	1994–2009	41	24		5	5	0	0	0
Cuaron et al. [34]	1995–2012	85	17	1,2	0	0	0	1,2	0
Frank et al. [31]	1998–2005	52	–		4	4	0	0	0
Mourad et al. [37]	1998–2010	68	–	1,5	0	1,5	0	0	0
Klem et al. [56]	2000–2005	21	–		0	0	0	0	0
Chen et al. [32]	2001–2009	60	–	3,3	0	1,7	0	1,7	0
Graboyes et al. [58]	2001–2012	7	100		14	14	0	0	0
Shoushtari et al. [63]	2002–2008	27	–		0	0	0	0	0
Madani et al. [6]	2003–2006	18	–	11,1	0	0	5,5	5,5	0
Sher et al. [35]	2004–2009	24	29		0	0	0	0	0
Villeneuve et al. [63]	2005–2008	25	–		0	0	0	0	0
Hosni et al. [54]	2005–2013	61	62		2	2	0	0	0
Janssen et al. [64]	2006–2012	28	–		0	0	0	0	0
Richard et al. [62]	2007–2012	36	69		3	3	0	0	0

HPV+ : infection par le papillomavirus humain.

que soient bien intégrés dans la décision tous les critères histopronostiques.

9. Volumes cibles muqueux

Une localisation dans les deux tiers supérieurs du cou doit faire rechercher un cancer primitif au niveau des muqueuses des voies aérodigestives supérieures : le plus souvent dans l'oropharynx, mais doit également faire évoquer des localisations dans le larynx, l'hypopharynx ou le nasopharynx. Une localisation sous mandibulaire ou sous-mentale fait souvent rechercher une localisation dans la cavité buccale. Une localisation cervicale postérieure fait rechercher en particulier un cancer primitif au niveau du nasopharynx. L'oropharynx homolatéral et l'hypopharynx homolatéral sont les muqueuses où l'on retrouve le plus fréquemment une résurgence d'un cancer primitif préalablement infraclinique/microscopique, chez 3 à 8 % des patients (Tableau 3). Par conséquent, l'oropharynx, voire l'hypopharynx homolatéral, sont à intégrer dans le volume cible prophylactique de faible risque (50 à 54 Gy). Cette dose prophylactique est préconisée en cas d'absence de lésion macroscopique retrouvée et permet de traiter les potentielles lésions subcliniques au niveau des muqueuses suspectes. En raison du pronostic de ce type de tumeur et de la faible incidence des cancers primitifs métachrones après une radiothérapie à dose prophylactique, les bénéfices d'une intensification de la dose (60 à 66 Gy) appliquée à l'oropharynx seraient infimes au vu des effets secondaires [1,25–28,31–37].

Certains centres réalisent un traitement avec des volumes muqueux bilatéraux pour l'oropharynx et l'hypopharynx même si l'incidence de cancer primitif occulte controlatéral semble faible. En effet, le drainage lymphatique de l'amygdale et de la base de langue est généralement homolatéral à la lésion, un drainage croisé est de l'ordre de 10 % pour l'amygdale et de 16 à 24 % pour la base de langue [38,39].

L'expression de la protéine p16, témoin indirect d'une infection par HPV est associée à un probable cancer primitif occulte

au niveau de l'oropharynx. Le nasopharynx, la cavité buccale et le larynx étaient des muqueuses historiquement concernées dans les volumes muqueux, contrairement à la pratique actuelle et aux dernières études épargnant celles-ci du fait de la faible probabilité de retrouver au niveau de celles-ci un cancer primitif occulte (0 à 15%) [40,41]. Le nasopharynx sera uniquement inclus dans le volume prophylactique selon des critères cliniques et histopathologiques suivants : patient jeune, origine asiatique ou méditerranéenne, carcinome indifférencié, détection par *polymerase chain reaction* (PCR) ou par hybridation in situ de l'ADN ou de l'ARN d'EBV, l'antigène LMP1 par immunohistochimie ou une élévation sérique des anticorps dirigé contre l'EBV.

Un nombre croissant de patients atteints de métastases ganglionnaires sans cancer primitif retrouvé est pris en charge par chimioradiothérapie exclusive en Amérique du Nord. En France, du fait de la faible morbidité du curage ganglionnaire sélectif ou radical modifié, celui-ci est le plus souvent réalisé avant une radiothérapie. Les travaux récents dans les cancers tête et cou de cancer primitif connu et de stade N2–3 pourraient faire évoluer ces stratégies dans les années à venir [42,43].

10. Stratégies de traitement : cas particuliers des carcinomes épidermoïdes liés à l'HPV

Chez les patients non-fumeurs, l'infection par un HPV oncogène (16 et 17) retrouvée dans les carcinomes épidermoïdes est un facteur pronostique associé à une meilleure survie globale et d'un meilleur taux de contrôle locorégional en comparaison aux carcinomes épidermoïdes liés à l'HPV [44–46]. Des études prospectives comprenant un nombre limité de patients démontrent aussi que l'infection par l'HPV est un facteur prédictif de chimio- et radiosensibilité [47,48]. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes liés à l'HPV surviennent plus volontiers chez des sujets sans maladie associée, de 50 ans ou moins, relativement plus jeunes que ceux ayant des néoplasies liées à la consommation d'alcool et de tabac [49]. Malgré une atteinte ganglionnaire plus fréquemment

avancée (formes fréquentes de stade N2b ou plus) et volontiers sous forme d'adénopathie(s) kystique(s), la question d'une désescalade thérapeutique et de ses modalités est actuellement débattue, notamment dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx induits par l'HPV [50], du fait de la toxicité à moyen et long termes de la radiothérapie, altérant la qualité de vie dans plus de 50 % des cas chez ces patients atteints de cancer de pronostic favorable.

Une première stratégie consiste en la réalisation de trois cycles d'une chimiothérapie d'induction, suivie d'une radiothérapie à dose totale réduite associée à une chimiothérapie concomitante chez les patients en situation de réponse complète. Marur et al. ont publié des données de survie satisfaisantes avec une radiothérapie délivrant 54 Gy dans le volume cible tumoral primitif et 51,3 Gy dans le volume cible ganglionnaire chez les patients atteints de cancer de stade III-IV en réponse complète [51].

Une deuxième option repose sur une radiothérapie accélérée à dose totale modérément réduite, associée ou non à une chimiothérapie concomitante. L'essai NRG-HN002 en cours compare la réalisation d'une radiothérapie délivrant 60 Gy en 6 semaines associée à une chimiothérapie concomitante par cisplatine hebdomadaire à une radiothérapie accélérée exclusive délivrant 60 Gy en cinq semaines (avec des fractions de 2,4 Gy par jour).

Un troisième choix est la réalisation d'une chirurgie minimale invasive trans-orale robotisée carcinologique d'emblée associée à un curage. Le traitement adjuvant est alors modulé selon trois niveaux de risque. Les patients à risque faible, dont les marges chirurgicales sont microscopiquement saines R0, ne reçoivent aucun traitement complémentaire et sont simplement à surveiller. Les patients à risque intermédiaire, définis par un envahissement extracapsulaire de moins de 1 mm ou 2 à 4 adénopathies tumorales ou des engainements périnerveux ou des embolies vasculaires, reçoivent une radiothérapie à dose totale réduite à 50 Gy en fractionnement classique (contre 60 Gy actuellement). Enfin un groupe à risque élevé, caractérisé par des marges chirurgicales non saines ou plus de quatre adénopathies ou un envahissement extracapsulaire de plus de 1 mm est pris en charge par une radiothérapie délivrant 66 Gy en fractionnement classique associée à une chimiothérapie hebdomadaire par cisplatine à la dose de 40 mg/m². L'essai de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3311 compare, pour le risque intermédiaire, une radiothérapie adjuvante exclusive délivrant 50 Gy à une irradiation standard de 60 Gy en fractionnement classique.

Enfin une quatrième possibilité est la substitution d'une chimiothérapie conventionnelle par sels de platine par un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGFR), le cétuximab. L'essai du RTOG 1016 en cours compare une radiothérapie délivrant 70 Gy en six semaines (avec des fractions de 2,33 Gy par jour) associée soit à deux cycles de cisplatine soit à l'administration hebdomadaire de cétuximab.

En résumé, la désescalade thérapeutique dans les carcinomes épidermoïdes liés à HPV ne peut guère être considérée à ce jour comme un standard. Les recommandations nationales et internationales les plus récentes considèrent cette dernière comme une option thérapeutique dans le cadre d'un essai thérapeutique et préconisent l'inclusion systématique des patients infectés par l'HPV dans des essais cliniques (diagnostiques et/ou thérapeutiques) (NCCN Guidelines v2.2017).

11. Conclusion

Les modifications substantielles de la classification pronostique TNM 2016 amèneront probablement à réévaluer les stratégies en fonction de la rupture capsulaire et du statut tumoral lié au papillomavirus humain. Les techniques innovantes, notamment la radiothérapie avec modulation d'intensité ont permis

une optimisation de la prise en charge des métastases ganglionnaires sans cancer primitif retrouvé avec un contrôle tumoral équivalent aux techniques anciennes et une amélioration de la qualité de vie à long terme des patients par la meilleure préservation des organes à risque. Deux modalités de traitement peuvent être proposées : une chirurgie première suivie d'une radiothérapie plus ou moins associée à une chimiothérapie concomitante ou une chimioradiothérapie exclusive éventuellement suivie d'un curage ganglionnaire cervical en l'absence de réponse complète. Les volumes cibles et la dose des muqueuses et des niveaux ganglionnaires sont à adapter au cas par cas selon le ou les niveaux ganglionnaires atteints, le stade N et les statuts de l'HPV et l'EBV et le contexte clinique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol* 2000;55:121–9.
- [2] Galloway TJ, Ridge JA. Management of squamous cancer metastatic to cervical nodes with an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2015;33:3328–37.
- [3] Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536–8.
- [4] Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.
- [5] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Eighth Edition Oxford, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
- [6] Madani I, Vakaet L, Bonte K, Boterberg T, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1158–66.
- [7] Chen AM, Li B-Q, Farwell DG, Marsano J, Vijayakumar S, Purdy JA. Improved dosimetric and clinical outcomes with intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer of unknown primary origin. *Int J Radiat Oncol* 2011;79:756–62.
- [8] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127–36.
- [9] Vergeer MR, Doornaert PAH, Rietveld DHF, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1–8.
- [10] Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Head and neck cancer: a multidisciplinary approach. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- [11] Barker CA, Morris CG, Mendenhall WM. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. *Am J Clin Oncol* 2005;28:445–8.
- [12] Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? *Laryngoscope* 2012;122:1279–82.
- [13] Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, Bailly C, Cachin F. Délimitation des volumes cibles des cancers des voies aérodigestives supérieures en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. *Cancer Radiother* 2011;15:466–72.
- [14] Pointreau Y, Alfonsi M, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Bourhis J, et al. Premiers résultats de l'essai de phase III GORTEC 2000-01 comparant deux schémas de chimiothérapie d'induction par cisplatine et 5-fluoro-uracile avec ou sans docétaxel dans le but de préserver le larynx. *Cancer Radiother* 2006;10:493.
- [15] Forastiere AA, Adelstein DJ, Manola J. Induction chemotherapy meta-analysis in head and neck cancer: right answer, wrong question. *J Clin Oncol* 2013;31:2844–6.
- [16] Geoffrois L, Martin L, Garaud P, de Raucourt D, Miny J, Maingon P, et al. Induction docetaxel platinum 5-FU (TPF) followed by cetuximab-radiotherapy (cetux-RT) versus concurrent chemo-radiotherapy (CT/RT) in patients with N2b/c–N3 non operated stage III–IV squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN): results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2016;34:6000.
- [17] Troussier I, Barry B, Baglin AC, Leysalle A, Janot F, Baujat B, et al. Volumes cibles en radiothérapie des adénopathies cervicales de primitif inconnu : état des lieux et pistes vers une approche sélective raisonnée sous l'égide du Refcor (Réseau d'expertise français des cancers ORL rares). *Cancer Radiother* 2013;17:686–94.

- [18] Stokes W, Amini A, McDermott J, Jimeno A, Raben D, Bowles DW, et al. Induction chemotherapy predicts cumulative radiation dose and fails to improve survival in advanced head and neck cancer, a national cancer data base analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:874–5.
- [19] Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJC, et al. Taxane–cisplatin–fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854–60.
- [20] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310–7.
- [21] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081–6.
- [22] Racadot S, Mercier M, Dussart S, Dessard-Diana B, Bensadoun R-J, Martin M, et al. Randomized clinical trial of post-operative radiotherapy versus concomitant carboplatin and radiotherapy for head and neck cancers with lymph node involvement. *Radiother Oncol* 2008;87:164–72.
- [23] Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Laskar SG, Budrukkan AN, et al. Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:6007.
- [24] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
- [25] Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:797–802.
- [26] Perkins SM, Spencer CR, Chernock RD, Haughey BH, Nussenbaum B, Adkins DR, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:656–61.
- [27] Marcial-Vela VA, Cardenas H, Perez CA, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson JM, et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:919–28.
- [28] Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol* 1997;9:322–9.
- [29] Glynne-Jones RG, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:289–94.
- [30] Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O’Sullivan B, Payne D, et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995;35:206–11.
- [31] Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, Ang KK, Morrison WH, Weber RS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol* 2010;78:1005–10.
- [32] Chen AM, Farwell DG, Lau DH, Li B-Q, Luu Q, Donald PJ. Radiation therapy in the management of head-and-neck cancer of unknown primary origin: how does the addition of concurrent chemotherapy affect the therapeutic ratio? *Int J Radiat Oncol* 2011;81:346–52.
- [33] Colletier PJ, Garden AS, Morrison WH, Goepfert H, Geara F, Ang KK. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: outcomes and patterns of failure. *Head Neck* 1998;20:674–81.
- [34] Cuaron J, Rao S, Wolden S, Zelefsky M, Schupak K, Mychalczak B, et al. Patterns of failure in patients with head and neck carcinoma of unknown primary treated with radiation therapy: patterns of failure in head and neck carcinoma of unknown primary treated with RT. *Head Neck* 2016;38:E426–31.
- [35] Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, Norris CM, Posner MR, Wirth LJ, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy for unknown primary of head and neck. *Int J Radiat Oncol* 2011;80:1405–11.
- [36] Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, et al. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol* 2011;32:286–90.
- [37] Mourad WF, Hu KS, Shasha D, Concert C, Ishihara D, Lin W, et al. Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. *Anticancer Res* 2014;34:243–8.
- [38] Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972;29:1446–9.
- [39] Amsbaugh MJ, Yusuf M, Cash E, Silverman C, Wilson E, Bumpous J, et al. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the oropharynx in the era of risk stratification using human papillomavirus and smoking status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:349–53.
- [40] Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008;100:261–9.
- [41] Chung CH, Zhang Q, Kong CS, Harris J, Fertig EJ, Harari PM, et al. p16 Protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3930–8.
- [42] Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AGJ, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444–54.
- [43] Schmitz S, Van Maanen A, Rousseaux L, Andry G, Temam S, Dequanter D, et al. The role of PET for predicting nodal response in locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with chemoradiotherapy (CRT): results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2017;35:6013.
- [44] Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2102–11.
- [45] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
- [46] Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for international cancer control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 2015;33:836–45.
- [47] Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Effect of HPV-Associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:1992–8.
- [48] Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3128–37.
- [49] Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013;31:4550–9.
- [50] Denis F. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;22:69–76.
- [51] Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Clin Oncol* 2017;35:490–7.
- [52] Fakhrian K, Thamm R, Knapp S, Molls M, Pigorsch S, Haller B, et al. Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: a retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2012;188:56–61.
- [53] Ligez A, Gentil J, Créhange G, Montbarbon X, Pommier P, Peignaux K, et al. Impact of target volumes and radiation technique on locoregional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiother Oncol* 2009;93:483–7.
- [54] Hosni A, Dixon PR, Rishi A, Au M, Xu W, Song Y, et al. Radiotherapy characteristics and outcomes for head and neck carcinoma of unknown primary vs T1 base-of-tongue carcinoma. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2016;142:1208.
- [55] Keller LM, Galloway TJ, Holdbrook T, Ruth K, Yang D, Dubyk C, et al. p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomolecular signature, and long-term outcomes in head and neck squamous cell carcinomas of unknown primary: HPV-associated SCC of unknown primary. *Head Neck* 2014;36:1677–84.
- [56] Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL, Zelefsky MJ, Singh B, Kraus D, et al. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer of unknown primary: toxicity and preliminary efficacy. *Int J Radiat Oncol* 2008;70:1100–7.
- [57] Mistry RC, Qureshi SS, Talole SD, Deshmukh S. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary: outcomes and patterns of failure. *Indian J Cancer* 2008;45:54–8.
- [58] Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, Rich JT, Haughey BH. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the head and neck with a transoral surgical approach: transoral management of p16+ unknown primary. *Head Neck* 2015;37:1603–11.